

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(2,000円)

① 日本国特許庁

公開特許公報

特 許 願 (特許法第 1 条第 1 項第 1 号の
規定による特許出願)

昭和 49 年 2 月 27 日

特許庁長官 齋 藤 実 雄 殿

1. 発明の名称

ビペリジン誘導体の製造法

2. 発明者

住 所 大阪府大阪市東区平野町 3 丁目 35 番地

氏 名 長 谷 川 秀 夫

(ほか 2 名)

3. 特許出願人

住 所 大阪府大阪市東区平野町 3 丁目 35 番地

名 称 吉 富 製 薬 株 式 有 限 公 司

(672)

4. 代 理 人

住 所 大阪府大阪市東区平野町 3 丁目 35 番地

氏 名 弁 理 士 (6630) 高 宮 城 勝

5. 添付書類の目録

(1) 明 細 書 1 通

(2) 委 任 状 1 通

(3) 特許願副本 1 通

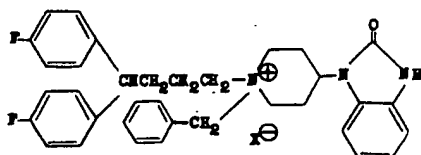
明 細 書

1. 発明の名称

ビペリジン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

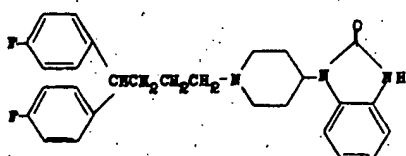
① 一般式



〔式中 X は活性エステル残基を示す〕で表わされ

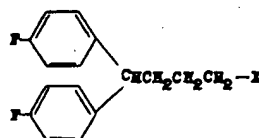
る化合物を脱ベンジル化反応に付すことを特徴と

する式



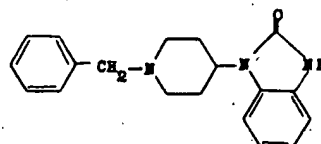
② 化合物の製造法。

① 一般式

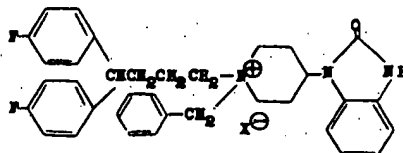


〔式中 X は活性エステル残基を示す〕で表わされ

る化合物と、式



の化合物とを反応させることによつて一般式



で表わされる化合物を製造し、次いでこの化合物

を脱ベンジル化反応に付すことを特徴とする式

① 特開昭 50-112373

③ 公開日 昭 50. (1975) 9. 3

② 特願昭 49-24600

② 出願日 昭 49. (1974) 2. 27

審査請求 未請求 (全 5 頁)

庁内整理番号

7169 44

⑤ 日本分類

16 E431.1

⑤ Int. Cl²

C07D401/04

(C07D401/04

C07D211/58

C07D235/26)

特 許 庁

で受わされるビモジド(一般名)の新規な製造法

に関する。

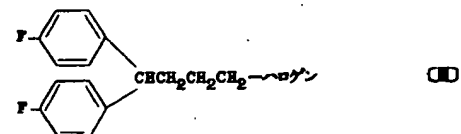
式中、Xは活性エステル残基、たとえばハログ

ン(Cl、Br、I)、有機スルホニルオキシ(

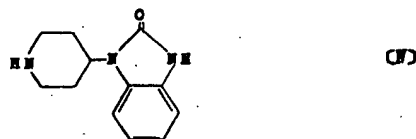
メチルスルホニルオキシ、p-トリルスルホニル

オキシなど)を示す。

従来、ビモジドは、たとえば式



の化合物と、式



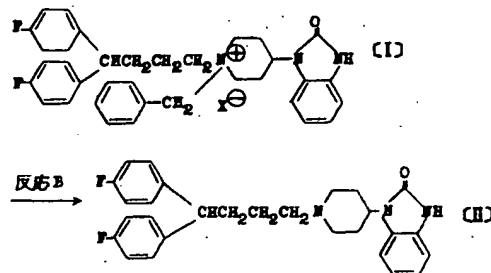
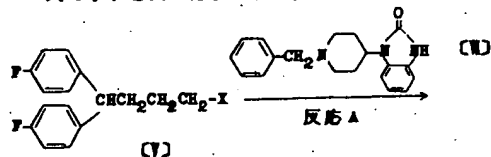
の既知化合物を反応させることにより製造されて
いる。

飼に有利な方法とは言えない。

本発明者らは鋭意研究の結果、ビモジドの工業

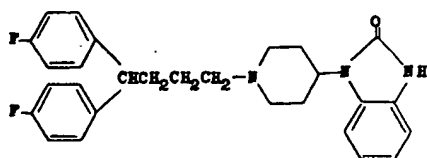
的有利な製造法を完成した。本発明の方法を反応

式で示すと次の通りである。



(上記式中のXは前記に定義したものと同一であ
る。)

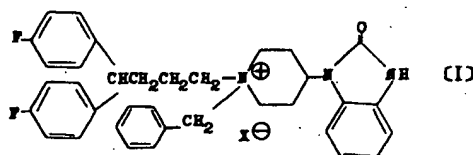
反応Aの四級塩形成反応は無溶媒下あるいは適



の化合物の製造法。

1. 発明の詳細な説明

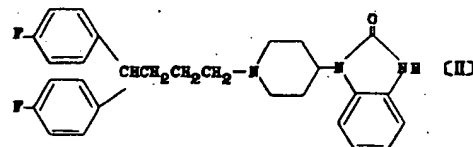
本発明は①一般式



で受わされる四級塩化合物、および②一般式〔I

〕の化合物をさらに脱ベンジル化反応に付すると

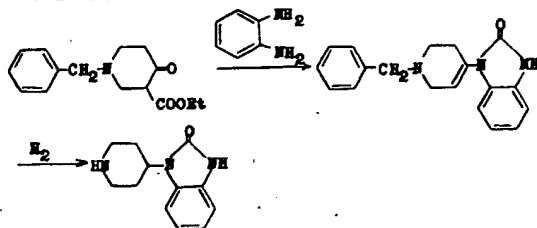
による式



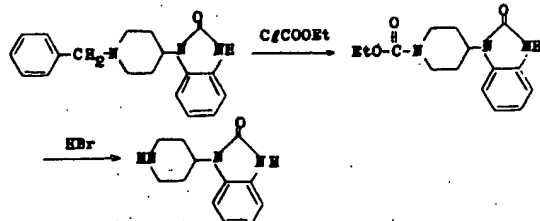
ここで化合物〔I〕は、次の工程図(1)、(2)で受わ

される方法により調製されている。

工程図(1)



工程図(2)



工程図(1)では脱ベンジルおよび二重結合の本系の

素に多量の触媒と長時間を要し、また、工程図(2)

ではクロル炭酸エチルと反応させた後、酸で処理

するという煩雑な工程が考えられ、かならずしも工業

当な溶媒の存在下に、常圧下あるいは必要に応じて加圧下に行なわれる。溶媒の存在下反応を進行させる場合の溶媒として、ノタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、アミルアルコール、イソアミルアルコール等のアルコール系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、メチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミド、テトラメチレンスルホン（スルホラン）等の非プロトン性中性溶媒等があげられる。更に上述の水溶性溶媒と水とを適当に組合せた含水溶媒として

使用することもできる。反応温度、反応時間などの反応条件は、使用する原料の種類、溶媒を用いるときはその溶媒の種類により、最適な条件を選ばれよう。反応は、通常、室温から200℃位までの温度で十数時間から数日間にわたり行なわれる。たとえば、溶媒としてジメチルホルムアミドを用いた場合、反応を30時間、40～60℃程度の温度で収率よく実施することができる。なお一般式〔I〕においてXがクロル原子を示す場合、この時反応促進剤としてヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等を使用してもよい。

以下 余 白

なお、化合物〔I〕は必ずしも単離精製する必要はなく、そのまま次の反応Bに供することもできる。

反応Bの脱ベンジル化反応は、接触還元条件下、あるいはアルカリ水溶液中、チオフェノールで処理、又は溶媒の存在下あるいは無溶媒下に有機第3級アミンで処理することにより進行する。接触還元的方法による場合、一般式〔I〕の四級ベンジル体は工程図(1)での三級ベンジル体より反応性に富み、比較的緩和な条件下で脱ベンジルすることが可能である。反応は、常温常圧下、または常温加圧下で十分に進行しパラジウム系、ニッケル系、白金系の触媒が使用される。

脱ベンジル化反応は、アルカリ水溶液中、チオフェノールを用いるか、又は適当な溶媒の存在下あるいは無溶媒下に、有機第3級アミンを用いる

ことによつても、短時間にかつ好収率で進行する。溶媒としては反応を妨げない限りいかなるものでもよく、たとえば、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、アセトン、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランなどが反応を有利に進行させる。有機第3級アミンとしてはトリエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、トリエチレンジアミン、1,8-ジアザビシクロ〔5,4,0〕ウンデセン-7(DBU)、1,5-ジアザビシクロ〔4,3,0〕ノネン-5(DBN)等の脂肪族第3級アミン、ピリジン、ピコリン、キノリン、イソキノリン、N,N-ジメチルアニリン等の芳香族第3級アミンがあげられ、これら有機第3級アミンは溶媒を兼ねさせることができる。たとえば、前者の場合、水酸化アルカリ金属の1～50%水溶液中、

計算量の1.2~2.0倍量のチオフエノールを使用し、後者の場合、計算量の1.2~2.0倍量の第3級アミンを使用し、室温から150℃での反応温度で進行させる。好適には、前者の場合、5%の水酸化ナトリウム水溶液中、計算量の2倍量のチオフエノールを使用し、100~120℃で2時間反応させ、後者の場合、ジメチルホルムアミド中、計算量の2倍量のトリエチレンジアミンを使用し、沸とう水浴上1~4時間反応させる。

かくして得られるビモジドは塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩などの酸付塩に導きうる。

以下に実施例をあげて本発明を具体的に説明する。

実施例1

4,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル

キソ-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジニウム・ブロマイドの異性体である。

実施例2

4,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチルクロライド21g、1-ベンジル-4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジン19g、ヨウ化カリウム12.5g、ジメチルホルムアミド70mlの混合物を50℃で、72時間撹拌する。室温まで冷却し、アセトンを加え、不溶物をろ去した後、母液を完全濃縮する。残留する油にアセトンとエーテルの混合溶媒を加え充分に冷却する。析出した結晶を採取し、エタノールより再結晶すれば融点191~192℃の白色結晶として、1-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]-1-ベンジル-4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジニウム・ア

ブロマイド32.5g、1-ベンジル-4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジン30.7g、ジメチルホルムアミド50mlの混合物を42時間、40~50℃に撹拌する。室温まで冷却し、エーテルを加え、析出する油状物をエーテルで数回洗浄する。この油状物をイソプロピルエーテルより結晶化させ、結晶を採取する。この結晶をアセトンにとかし、アセトン可溶部と不溶部に分け、不溶部はエタノールより再結晶すれば融点206~208℃の結晶[A]が得られる。

可溶部は濃縮し、アセトン-酢酸エチルエステル混合溶媒より再結晶すれば融点186~187℃の結晶[B]が得られる。ここに得られた結晶[A]、[B]は元素分析、赤外、核磁気共鳴、質量分析より1-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]-1-ベンジル-4-(2-オ

キソ-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジニウム・ブロマイドが得られる。

実施例3

1-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]-1-ベンジル-4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジニウム・ブロマイド63g、チオフエノール22g、5%水酸化ナトリウム水溶液20mlの混合物を油浴上100~120℃に3時間ばけしく撹拌する。室温まで冷却し、クロロホルムで3回抽出する。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮する。得られる粗結晶をエタノールより再結晶すると、融点209~212℃の白色結晶として1-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]-4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジン(ビモジド)が得られる。

実施例4

1-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)

ブチル]-1-ベンジル-4-(2-オキソ-1-
-ベンズイミダゾリル)ピペリジニウム・アイ

オダイド 8.8g、トリエチレンジアミン 2.3g、

ジメチルホルムアミド 10 ml の混合物を沸とう水

浴上 5 時間はげしく攪拌する。室温まで冷却し、

水を加えて、クロロホルムで 3 回抽出する。実施

例 3 と同様に処理すれば融点 209~212℃ の

1-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブ

チル]-4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾ

リル)ピペリジン(ピモジド)が得られる。

上記実施例と同様にして、Ⅰが p-トリルスル

ホニルオキシ、メチルスルホニルオキシである化

合物(Ⅶ)を用いてピモジドは製造される。

代理人 弁護士 高宮敏



6. 前記以外の発明者

イケンカクシヤミヤコウシヤ

住 所 福岡県築上郡吉富町大字広津 1336

ツ ダ 田 ナオ

氏 名 津 田 宣 直

イケンカクシヤミヤコウシヤ

住 所 福岡県築上郡吉富町大字広津 1336

セ ト 津 シ 郎

氏 名 瀬 戸 口 備 郎